ANNEE 1973

N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

XAVIER BICHAT

19

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François COQUEN

NE LE 21 NOVEMBRE 1946 A PARIS (17°)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU TRAITEMENT PAR L'HYDROXYCHLOROQUINE DANS L'ARTHRITE RHUMATOIDE DE L'ENFANT

PRESIDENT : MONSIEUR THIEFFRY, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

ANNEE 1973 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

XAVIER BICHAT

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François COQUEN

Né le 21 Novembre 1946 à PARIS (17°)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU TRAITEMENT PAR L'HYDROXYCHLOROQUINE DANS L'ARTHRITE RHUMATOIDE DE L'ENFANT

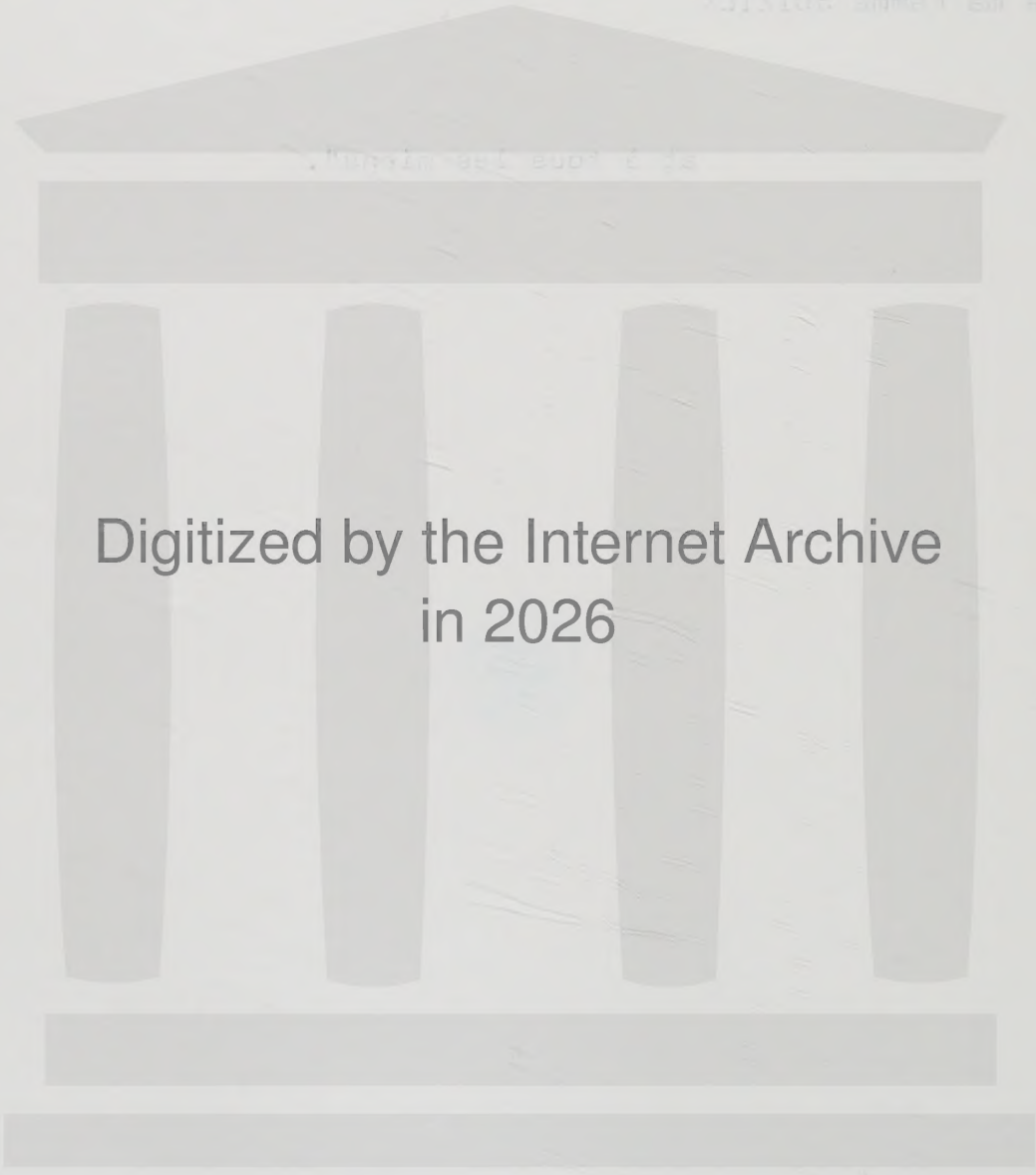
Président : Monsieur THIEFFRY, Professeur.

Editions de l'AGEMP
8, rue Dante-PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

"A ma Femme SOIZICK

et à tous les miens".


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543902_0002

A Monsieur le Professeur THIEFFRY

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Chevalier de la Légion d'Honneur -

Qui nous a fait l'Honneur d'Accepter,
la Présidence de cette Thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé Roland BOUCHARD

Médecin à L'Hôpital Bretonneau

Qui nous a inspiré le sujet de
cette Thèse.
Avec toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé SARAUX

Médecin de l'Hôpital Trousseau

Qui nous a très utilement guidé dans la partie Ophtalmologique de notre essai.

Avec toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur ARON

Médecin des Enfants Malades

Qui nous a corrigé la partie Electrique
de notre essai.

A V A N T A G E S & I N C O N V E N I E N T S

du TRAITEMENT par l'HYDROXYCHLOROQUINE

dans

L'ARTHRITE RHUMATOIDE DE L'ENFANT

-:-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

Nous avons eu l'occasion d'observer à l'Hôpital Bretonneau, plusieurs cas d'arthrites rhumatoïdes de l'enfant qui avaient remarquablement cédé à l'Hydroxychloroquine alors que les autres traitements avaient été inefficaces ou d'une efficacité incomplète ou transitoire ; dans d'autres cas au contraire l'Hydroxychloroquine n'a amené aucune amélioration dans l'état des enfants.

Ce médicament mérite donc comme dans les arthrites chroniques de l'adulte, une place importante dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde de l'enfant, mais son utilisation doit être discutée; en effet il risque d'entrainer, outre des incidents mineurs, des accidents oculaires sévères.

Ceux-ci sont mieux connus chez l'adulte que chez l'enfant mais ont fait en partie rayer ce médicament dans l'usage pédiatrique.

Nous nous proposons dans ce travail de faire une étude critique de cette position.

Nous rappellerons brièvement dans le Premier Chapitre la clinique de l'arthrite rhumatoïde chez l'enfant et le traitement habituel de cette maladie, en insistant sur l'Hydroxychloroquine et ses résultats.

Nous présenterons ensuite 7 observations dans un Deuxième Chapitre.

Nous étudierons enfin dans un Troisième Chapitre, les différentes complications survenant au cours du traitement de l'arthrite rhumatoïde par les antimalariques de synthèse et les résultats obtenus par les différents auteurs.

C H A P I T R E I

L'arthrite rhumatoïde de l'enfant, est une affection relativement rare, qui fait partie des rhumatismes inflammatoires chroniques (R.I.C.E.).

Elle se rencontre en nombre égal dans les deux sexes et atteint surtout les enfants entre deux et cinq ans (27).

- Nous pouvons distinguer trois types d'atteinte.

1 - A début aigu généralisé.
2 - A début chronique poly-articulaire.
3 - A début chronique mono-articulaire.

I - Les FORMES A DEBUT D'ALLURE AIGUE -

Elles atteignent 23 % des enfants d'après un travail concernant 60 malades (4).

On retrouve une hyperthermie, symptôme constant, d'installation brutale, oscillant entre 37°5 et 40°, accompagnée lors des acmées d'un érythème très fugace.

Les adénopathies surviennent avec un certain retard, de même que la splénomégalie.

Les atteintes articulaires précoces, contemporaines de l'apparition de la fièvre sont bilatérales et volontiers généralisées, par ordre de fréquence, touchant, les poignets, les genoux, les chevilles et le rachis cervical.

Elles revêtent deux aspects :

- soit migratrices, ne laissant la place à des

arthrites vraies qu'après un certain laps de temps.

- soit objectives d'emblée, fixes et d'allure subaiguë.

Les nodosités sous cutanées sont présentent dans 10 à 20 % des cas (11). Elles sont généralement l'apanage des polyarthrites graves accompagnées d'images géodiques épiphysaires. On les trouve par ordre de fréquence à la :

- face postérieure de l'olécrance et de l'avant-bras.
- face dorsale des doigts.
- dans les régions prérotuliennes et pré-tibiales.
- à la nuque.
- dans la région sacro-iliaque.

Pour expliquer leur étiologie, on incriminerait les microtraumatismes répétés.

L'altération de l'Etat général manque rarement. Parfois celui-ci reste satisfaisant, mais souvent aussi l'altération est importante aboutissant à la cachexie. Le teint est pâle -"jaune paille"- s'accompagnant d'anorexie et d'un amaigrissement de plusieurs kilos dans les poussées évolutives.

II - Les Formes à début polyarticulaire progressif.

Sont le tableau le plus fréquemment rencontré. Là encore l'état général peut-être très altéré, avec une température supérieure à 38°, mais il peut également être satisfaisant et la fièvre rapidement résolutive.

Les arthrites s'installent progressivement, soit simultanément sur plusieurs articulations, soit par une localisation initialement mono-articulaire mais avec l'apparition rapide en moins d'un mois d'autres arthrites.

Les articulations les plus souvent atteintes sont les genoux, les tibio-tarsiennes et celles des poignets.

III - Les Formes à début chronique pluri-articulaire.

Le mode d'installation de l'arthrite est progressif et peu ou pas douloureux. La fièvre est présente mais rapidement résolutive.

Les signes radiologiques :

Ils sont d'apparition très tardive chez l'enfant. Plus tard on pourra noter :

- une augmentation des parties molles.
- avec des périostites bien plus fréquentes chez l'enfant, que chez l'adulte réalisant l'aspect de minces lignes parallèles à la corticale, et lui donnant un aspect feuilleté.

Les pincements articulaires, les érosions, et l'ankylose sont l'aboutissant de plusieurs années d'évolution non traitée.

D'autres localisations sont retrouvées, pour certaines souvent, pour d'autres plus rarement.

- Cutanées : touchant les mains et les pieds.

. La peau est mince, lisse, froide, moite, et parfois cyanosée.

. On retrouve parfois une dépigmentation localisée et un oedème souscutané.

- Les adénopathies : se retrouvent dans environ 30 % des arthrites rhumatoïdes (11).

. Elles sont sus-épitrochléennes, axillaires et inguinales.

. De taille d'un pois à celle d'un haricot.

- La splénomégalie est rarement observée : 5 à 10 % des cas (11); elle est indolore et peu volumineuse.

- Oculaires :

On retrouve chez l'enfant des iridocyclites bilatérales, insidieuses, graves pouvant évoluer vers la kératite , la cataracte et même la cécité totale.

On retrouve aussi une atteinte de la sclérotique (sclérites et épisclérites), maladies récidivantes, laissant souvent 1 zone ardoisée d'aminicissement scléral. Les complications oculaires seraient plus fréquentes dans les formes oligoarticulaires (31).

- Cardiaques :

On trouve plus rarement des péricardites avec épanchement, ou n'ayant souvent qu'une traduction purement électrique.

- Pleuro-pulmonaires :

Ces localisations sont exceptionnelles, leur traduction est radiologique uniquement, montrant des infiltrats péri-hilaires.

- Rénales :

Celles-ci sont extrêmement rares. On trouve soit:

- Un syndrome néphrotique par amylose, évoluant vers l'insuffisance rénale, soit :

- Une polyarthrite amyloïde, plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte associant, une polyarthrite grave à une amylose hépato-splénorénale, l'évolution étant rapidement mortelle.

Les examens de laboratoire, se décomposent en 2 parties

a) Les examens de routine, mis en oeuvre systématiquement devant tout syndrôme rhumatismal de l'enfant. Ils sont au nombre de six.

- La vitesse de sédimentation globulaire est le test le plus simple et le plus utilisé.

En général même au début elle est nettement accélérée supérieure à 20 mm. à la 1ère heure, pouvant atteindre et dépasser 50 à 60 mm. à la 1ère heure.

Ses variations reflètent assez fidèlement l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde.

- L'hémogramme montre une hyperleucocytose. La moyenne de 60 cas étudiés par Bussière (4) montre 20.000 globules blancs et 60 % de polynucléaires neutrophiles.

La leucopénie doit faire rechercher plus un lupus érythémateux disséminé qu'une arthrite rhumatoïde de l'enfant.

L'anémie est fréquemment constatée - la moyenne se trouve entre 3.000.000 et 3.800.000 globules rouges.

- Les tests de l'infection streptococciques sont souvent négatifs (streptocoques dans la gorge et antistroptolysines sanguines).

- L'electrophorèse des protéines sur papier.

Les modifications portent soit sur les $\alpha 2$ globulines, soit sur les γ globulines.

Il semble que l'on ait une hyper $\alpha 2$ globulinémie dans les formes à début systémique et une hyper γ globulinémie dans les formes chroniques.

La ponction de l'articulation est inutile dans les formes typiques; par contre elle est indiquée dans

les atteintes monoarticulaires à forme hydarthrosique (genou). L'examen bactériologique permet d'éliminer une arthrite bactérienne; au moindre doute sur une possibilité de tuberculose, il faut faire une coloration de Ziehl et une culture sur milieu de Löwenstein. L'examen cytologique montre 2.000 à 100.000 leucocytes/mm3 de polynucléaires non altérés.

Surtout cet examen, recherche des Ragocytes (leucocytes synoviaux contenant des inclusions semblables à des grains de raisin), on les retrouve dans 5 % des cas (4). Cette recherche serait positive dans des arthrites rhumatoïdes avec sero-posivité des tests au latex et Waaler Rose (Delbarre et coll.) (8).

b) Les examens à visée diagnostique :

- Le facteur rhumatoïde le plus souvent négatif. La fréquence de sa posivité croît avec l'âge des malades (l'enfant ne secrétant pas assez de facteur rhumatoïde).

- L'immunoélectrophorèse

. L'IgG est souvent augmentée.

. la β I c est toujours normale

. l' α 2 haptoglobuline est augmentée

. l'IgM est normale.

- Les anticorps anti-nucléaires sont retrouvés dans 20 à 50 % des cas dans la polyarthrite rhumatoïde de l'enfant et plus fréquemment chez la fille. Mais on retrouve ces anticorps aussi dans le lupus érythémateux desséminé et certaines recto-colites hémorragiques, plus rarement dans la sclérodermie. Il faut surveiller les enfants porteurs d'anticorps antinucléaires, mais l'on ne pense pas qu'il y ait une correlation entre la sévérité évolutive de la maladie et la présence d'anticorps

anti-nucléaires.

- La recherche de cellules de hargraves. Les polyarthrites rhumatoïdes de l'enfant à cellules L E, posent de très délicats problèmes nosologiques et diagnostiques particulièrement avec le L E D. Quoiqu'il en soit, il faudra surveiller de très près ces enfants, car l'on pourra démasquer par la suite d'authentiques lupus.

- Le dosage du complément sérique et synovial.

Le complément synovial chez l'enfant lorsque son taux est bas est un bon argument pour une polyarthrite chronique évolutive.

Par contre le complément serique n'offre qu'un médiocre intérêt pronostique et diagnostique.

- L'histologie synoviale est souvent pratiquée lors d'une localisation mono-articulaire lorsqu'il existe un doute avec la tuberculose.

La synovite rhumatoïde comporte 5 critères :

. Hyperplasie villeuse
. Hypercellularité
. Dépôts de fébrine
. Exsudation fibrinoïde
. Hypovascularisation.

Mais la fréquence de l'une ou plusieurs de ces atteintes dans les autres maladies rhumatismales ne permet pas de poser un diagnostic définitif.

- Le test des Rosettes rhumatoïdes - (9).

Ce test a été étudié dans une statistique sur 50 cas de rhumatismes inflammatoires.

Dans les formes de polyarthrites de la première enfance. Il y en eu : 37 % de rosettes positives et dans les formes de polyarthrites de la deuxième enfance il y en eu 63 % de positivité.

De plus le test des rosettes est beaucoup plus souvent positif que celui de WAALER Rose.

Mais le test des rosettes peut être positif en dehors de l'arthrite rhumatoïde.

Le traitement de l'arthrite rhumatoïde de l'enfant associe plusieurs méthodes.

1 - Un traitement de base avec <u>des mesures antalgiques</u>.

- L'immobilisation des articulations atteintes en bonne position lors des épisodes très douloureux, puis dès que possible il faut les mobiliser - (13).

- On se sert de l'acide acétylsalicylique, ou de la glafénine à la dose de 0,01g./Kg./Jr. chez l'enfant.

- <u>La rééducation fonctionnelle</u> :

Principe essentiel du traitement à tous les stades de la maladie, ainsi l'on évitera les déformations articulaires, et l'atrophie des masses musculaires; et dès que l'état le permettra, on entreprendra une rééducation active surveillée.

- <u>Sur le plan psychologique</u> :

La vie de l'enfant devra être aussi proche que possible de la normale, tant sur le plan scolaire que familial.

2 - Le traitement anti-inflammatoire avec des salicylés, à doses très élevées (GROSSMANN - BUSSIERE - CALABRO) (30), 100 mg./Kg./jr. voir plus, nécessitant une surveillance de la salicylémie car proche de la dose toxique; mais l'auteur (27) préfère rester à celle codifiée de 100 mg./Kg./jr.

Quant <u>aux antipaludéens de synthèse</u> l'hydroxychloroquine commercialisée sous le nom de PLAQUENIL est prescrite à la dose de 10 à 20 mg./Kg./24 heures et agit dans les délais de six semaines à 2 mois; d'après

P. MOZZICONACCI son action serait assez faible.

- ANSELL préfère stopper à 6 mois de traitement si le résultat n'est pas probant.

- Pour BONNET - GAJDOS (13) les incidents des anti-malariques sont relativement rares du moins chez l'enfant et gênent peu la conduite du traitement, mais l'efficacité de celui-ci est très inconstante. En cas d'insuccès il ne semble pas utile de prolonger la cure plus de trois à quatre mois.

- Pour R. LAPLANE (24) l'action de l'hydroxychloroquine a paru très inconstante - sur 5 cas traités assez longtemps, 2 n'ont tiré aucun bénéfice de ce traitement; alors que les 3 autres ont paru guéris sous plaquenil (R), chez l'un d'eux le traitement vient seulement d'être arrêté après 2 ans; pour les 2 autres les reculs sans rechute sont respectivement de 2 ans 1/2 et 3 ans.

- Pour Melle GRUMBACH (16), dans son observation d'un enfant traité sur trente deux mois, l'hydroxychloroquine associée à l'aspirine n'a fait que diminuer les douleurs et la vitesse de sédimentation globulaire.

- De même pour B. BRIFFAUD (2) les résultats du traitement anti-malarique dans la polyarthrite rhumatoïde sont assez variables et inconstants.

- D'après une statistique américaine (1) portant sur 60 enfants de 15 kg. environ, avec une dose usuelle de 200 mg. d'hydroxychloroquine on a constaté que les enfants ont eux une rémission et que celle-ci continue alors que le traitement est stoppé depuis 2 ans. Celui-ci avait été continué 6 mois puis discontinu et stoppé. La surveillance

oculaire n'y était pas mentionnée.

Et enfin d'après T. FRANJON les résultats du traitement par (11) l'hydroxychloroquine dans les arthrites rhumatoïdes est parfois brillant, mais reste toujours modeste; leur intérêt réside en l'association avec les corticoïdes permettant, ainsi de réduire leur posologie.

Quoiqu'il en soit le traitement par l'hydroxychloroquine, voit en général une action bénéfique dans une période allant de 6 semaines à 2 mois, mais parfois il faut persévérer, car les résultats positifs peuvent encore se voir entre 2 et 6 mois de traitement.

- La phénylbutazone : plus indiquée chez l'adulte que chez l'enfant, vu sa toxicité rénale et sanguine. On l'emploie à la dose de 5 à 10 mg./Kg./24 h.

- L'acide Niflumique (Nifluril) (r)

Paraît aussi intéressant que l'aide acétylsalicylique, mais il peut déclencher des crises diarrhéiques et gastralgiques en limitant ainsi l'emploi.

- L'indométacine (Indocid) (r)

A une action parfois remarquable dans l'arthrite rhumatoïde de l'enfant, mais elle est responsable d'incidents : tels que céphalées, étourdissements, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, et surtout d'accidents graves, tels que morts subites (Jacobs) (30).

. perforations d'ulcères gastro-duodénaux (33)

. hémorragies intestinales.

- La Chrysothérapie :

Traitement par les sels d'or commercialisé sous le nom d'Allochrysine (r) est pratiqué chez le grand enfant.

On utilise la dose de 1 gramme par série, à doses progressivement croissantes. La surveillance hématologique et rénale, ainsi qu'hépatique est de rigueur.

- Les Corticoïdes : sont l'arme la plus efficace de nos jours (27).

. la prédnisone - est actuellement un des moins dangereux; elle doit être utilisée au début à la dose de 2 à 2,5 mg/Kg./jr.; mais cette dose ne peut-être maintenue longtemps et il faut faire une posologie progressivement dégressive; cependant survient alors souvent une cortico-dépendance très gênante dans la poursuite du traitement. Les désagréments et complications propres à la corticothérapie sont bien connus quoique moins fréquentes chez l'enfant. Pour éviter les retentissements sur la croissance on propose la corticothérapie discontinue. Le bénéfice articulaire de ce traitement à long terme est mis en doute par beaucoup d'auteurs (27).

- Les Immunodépresseurs : sont à l'étude. Le bénéfice à long terme n'a pas été encore étudié et de toutes façons les risques propres de ce traitement (hématologiques) sont très grands.

3 - Le traitement local consiste d'abord en :

- Injections intra-articulaires de corticoïdes, jamais supérieures à six par articulation. Elles sont très efficaces au cours des poussées et comme préalable de mobilisation passive d'articulations douloureuses.

- La Synoviorthèse médicale, consiste à faire"une injection intra-articulaire de produits" capables de dé-

truire la synoviale pathologique avec espoir d'une repousse d'un tissu normal (Delbarre).

- on utilise l'acide osmique, l'or, ou les suspensions radio-actives (Au 198 - YTTRIUM 90).
- l'YTTRIUM 90 semble préférable à l'or.
- Les substances radio-actives semblent d'ailleurs donner de meilleurs résultats.
- On trouve 80 % de bons résultats pour les polyarthrites avec épanchements et 50 % avec les polyarthrites très inflammatoires.

Enfin nous insisterons sur l'importance de nettoyer tous les foyers, qu'ils soient atorhinolaryngologiques, stomatologiques ou autres.

Dans les formes hautement fébriles on préconise, dix jours de corticoïdes à dose d'attaque, puis on diminue à la recherche d'une dose minima efficace, on la répartit deux jours sur trois en l'associant avec un autre anti-inflammatoire ou antalgique. Après plusieurs mois on peut, devant une rémission, suspendre le traitement corticoïde, et prendre le relai, par l'hydroxycloroquine ou l'acide niflumique, associé à une thérapeutique salicylée.

C H A P I T R E II

O B S E R V A T I O N S

1ère Observation :

Le petit L... Fabrice né le 17.7.66

Le 13.1.68 fait une chute sur le genou gauche; l'on constate alors une hydarthrose, sans fièvre, avec des radiographies normales. Le genou étant chaud et douloureux et impotent, on le plâtre, et finalement devant la non amélioration on décide de l'hospitaliser en urgence en chirurgie du 24.2.68 au 26.3.68. Le genou droit étant à son tour atteint Fabrice passe en médecine du 28.3.68 au 30.5.68, où le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde à début oligoarticulaire sera posé. Les examens complémentaires montreront une vitesse de sédimentation globulaire à 41 à la 1ère heure et à 87 à la 2ème heure. Des globules blancs à 16.000 dont 34 % de polynucléaires neutrophites - pas de cellules L E, réactions au Latex et Waaler Rose négatives - température à 38°. On ne trouve pas d'autres signes clinique à part l'atteinte des 2 genoux, chauds, douloureux et très impotents.

On institue un traitement par les corticoïdes à la dose de 2,5 mg./Kg./jr. relayé par la suite par l'Indométacine. Un mois après la vitesse de sédimentation globulaire sera à 11 à la 1ère heure et 21 à la 2ème heure. Fabrice recommence à marcher, les douleurs étant bien moins fortes. Mais le traitement corticoïde a entrainé une ostéopénie généralisée importante, et le 11.6.68 Fabrice

se fracture le fémur gauche et est alors plâtré pendant 2 mois. Il sort de l'hôpital en août 68. et son état général est assez bon. Mais il se plaint toujours du genou droit et traîne un peu la jambe.

- Le 18.12.68

La vitesse de sédimentation est à 13 à la 1ère heure. Le genou droit est libre ainsi que le gauche. Le mollet droit est tendu et douloureux à la pression. Le traitement corticoïde est alors stoppé et remplacé par l'indométacine associée à pansements gastriques, calcium et Vitamine D.

- Le 19.3.69 - 11 kg 600 -

Fabrice est revenu en raison d'une rechute; il ne peut allonger les genoux.

Il ne peut absolument pas marcher depuis le début du mois : (février 69), il souffre énormément des genoux, surtout à droite et également de la main droite. La flexion et l'extension sont très difficiles et entrainent à la mobilisation des douleurs importantes.

Les coudes sont atteints également.

On ne trouve pas de splénomégalie, ni d'adénopathies, ni d'éruptions.

Une kinésithérapie est alors entreprise, mais elle n'entraine aucune amélioration; il persiste une flexion des 2 genoux qui sont pratiquement bloqués à 90°) droite à 120° à gauche.

Une consultation est alors demandé le 17.7.69 en vue d'un redressement de son flexum sous anesthésie générale. Cette suggestion thérapeutique est écartée devant le caractère très inflammatoire des 2 genoux. On change alors le traitement et Fabrice reçoit (après con-

trôle ophtalmologique) 300 mg./jr. d'hydroxychloriquine, soit 25 mg./Kg./jr. ainsi qu'1 g. d'acide acétyl salicylique /jour soit 0,10 g./Kg./jr.

- Le 18.9.69

Soit deux mois plus tard,l'état de Fabrice est transformé après avoir passé 2 mois de vacances dans un centre spécialisé.En effet, les deux genoux sont secs et indolores alors que deux mois auparavant ils étaient gros, chauds, douloureux, rouges, et impotents: alors que la marche était absolument impossible depuis des mois : Fabrice marche seul, joue avec ses camarades.

La flexion des genoux, ainsi que l'extension est complète à droite, tandis qu'à gauche la flexion est incomplète.

L'examen ophtalmologique est normal, (ERG non fait)

La vitesse de sédimentation est à 28 à la 1ère heure.

- Le 17.10.69

Fabrice est en très bon état général, la vitesse de sédimentation à 6 à la 1ère heure.

- Le 21.2.70.

L'examen ophtalmologique est normal au Fond-d'oeil et à la Lampe à Fente.

La vitesse de sédimentation à 7 à la 1ère heure, 20 à la 2ème heure.

L'état des genoux est satisfaisant, la flexion est presque parfaite à gauche.

- Le 3.6.70

On passe à 100 mg. d'hydroxychloroquine par jour: soit 10 mg./Kg./jr. environ.

- Le 23.9.70

La rémission complète persiste. L'examen ophtalmologique est normal.

- Le 25.5.71

On arrête l'hydroxychloroquine (la vitesse de sédimentation est à 6 à la 1ère heure), mais on continue l'acide acétyl salicylique.

- Le 17.9.71

Fabrice va très bien.

L'état des genoux est très satisfaisant.

La numération montre 6.200 G.B. et 4.350.000 G.R.

Une vitesse de sédimentation à 13 à la 1ère h.

Fabrice prend toujours 1g./jr. d'acide acétyl salicylique : soit 0,06 g./Kg./jr.

- C O N C L U S I O N -

Le traitement habituel des arthrites rhumatoïdes de l'enfant, par les corticoïdes et le relai par d'autres médicaments anti-inflammatoires moins nocifs a donné de bons résultats sur 9 mois, de mars 1968 à décembre 1968. Mais il a entrainé une ostéopénie grave et les douleurs sont réapparues en décembre 1968, ainsi qu'une impotence fonctionnelle totale en mars 1969.

Le traitement institué alors par l'hydroxychloroquine à la dose de 25 mg./Kg./jr. sur 11 mois, puis à

la dose de 10 mg./Kg./jr. sur 11 mois à nouveau ont transformé la vie de Fabrice.

Celui-ci a pu à nouveau marcher, et n'a absolument plus souffert de ses genoux. De plus son état général s'est transformé et cet enfant mène une vie pareille aux autres à ce jour.

L'acide acétyl salicylique associé à la dose de 0,10 gr./Kg./jr. a certainement joué pour une grande part dans ce succès thérapeutique.

L'action de l'hydroxychloroquine (plaquénil) s'est fait sentir en moins de 2 mois. (En effet celle-ci se fait en moyenne entre 6 semaines à 2 mois).

Le contrôle ophtalmologique a été fait régulièrement, tous les 6 mois et n'a montré aucune anomalie, mais il n'a pas été pratiqué d'électrorétinogramme.

2ème Observation :

Le petit ... José, né le 31.7.59 consulte à l'hôpital Bretonneau, pour la 1ère fois le 8.11.68 - (23 kg 900) pour des douleurs articulaires multiples siègeant, aux chevilles, poignets, épaules. La température est à 38°, la vitesse de sédimentation à 27 à la 1ère heure. De plus José, est dysphagique. La numération montre 6.300 G.B. dont 55 % de Polynucléaires neutrophiles, les antistréptolysines sont à 50 unités. Le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu est évoqué.

- Le 12.11.68

La vitesse de sédimentation est à 40 à la 1ère heure. On hospitalise l'enfant.

La Fibrine est à 9 G./L. - la vitesse de sédimentation à 42 à la 1ère heure.

Un traitement par : pénicilline et corticothérapie est entrepris.

Une éruption fugace apparaît. (maladie ou allergie ?)

- Le 27.11.68

José bénéficie de l'hospitalisation à domicile. On trouve 43.000 G.B. dont 95 % de polynucléaires neutrophiles.

Les arthralgies ont disparu, mais il se plaint de "crampes dans les jambes"; on évoque la possibilité d'une arthrite rhumatoïde.

- Le 9.12.68

Nouvelle hospitalisation pour diminuer les cor-

ticoïdes. La recherche de cellules LE est négative par 3 fois. On arrête les corticoïdes le 22.12.68

- Le 7.1.69

La vitesse de sédimentation est à 49 à la 1ère heure. Les G.B. à 16.400. On note une éruption fugace sur l'abdomen s'effaçant à la pression.

Le traitement comporte alors uniquement de l'érythromycine. (la pénicilline V étant arrêtée depuis le 3.1.69)

- Le 16.1.69

Devant une nouvelle poussée de la maladie, il est à nouveau hospitalisé. Il est très asthénique, a une vitesse de sédimentation à 60 à la 1ère heure, 17 400 GB. et il souffre beaucoup au niveau du genou droit.

On trouve une hyper 2 globulinémie, un culot urinaire normal, pas d'albuminurie. Devant la forte suspicion d'arthrite rhumatoïde (10 semaines pour poser le diagnostic) on donne à José 300 mG d'hydroxychloroquine par jour soit 12 mg/Kg./jr. L'examen ophtalmologique du 18.2.69 était normal.

- Le 27.2.69

José n'a pas eu de fièvre depuis sa sortie, mais quelques douleurs dans les mollets et une éruption fugace sur le visage.

On note une discrète tumeur dorsale du carpe et un gonflement pré-malléolaire à droite avec augmentation de la chaleur locale.

La dose d'hydroxychloroquine est passée à 200 mg. par jour, soit : 8 mg./Kg./jr. avec 1 gramme/jour d'acide

acétylsalicylique, soit : 4 cg./Kg./jour.

L'enfant après ira consulter aux Enfants Malades et alternera entre BRETONNEAU et cet Hôpital.

Il sera remis aux corticoïdes après arrêt de l'hydroxychloroquine, car de nouvelles douleurs articulaires réapparaîtront aux genoux et aux condes sous ce traitement.

- Le 7.5.69

A bretonneau, la vitesse de sédimentation est à 50 à la 1ère heure, les GB. à 30 600 dont 72 % de Polynucléaires neutrophiles, les genoux douloureux et raides à la marche.

On continue les corticoïdes et on associe 300 mg./jr. d'hydroxychloroquine soit : 15 mg./Kg./jour avec 1 million de pénicilline V per os par jour.

- Le 28.5.69

Il reprend la classe, ne souffrant plus. On note une tumeur dorsale du carpe.

- Le 26.6.69

Devant son bon état général, on arrête les corticoïdes. Il continue l'hydroxychloroquine à la dose de 15 mg./Kg./jr. et associe l'acide acétyl salicylique à la dose de 0,125 g./Kg./jr. : il part en vacances en Ardèche. Va très bien.

- Le 28.10.69

Il est hospitalisé aux Enfants Malades pour une ankylose progressive des 2 poignets.

Un électrorétinogramme est pratiqué et devant l'atteinte photopique à gauche, l'hydroxychloroquine est arrêtée et remplacée par les sels d'or puis par l'indométacine devant l'apparition d'une albuminurie.

- du 29.10.70 au 18.11.70

José est de nouveau hospitalisé aux Enfants Malades, pour adénopathies inguinales. On découvre alors un diabète sucré insulino-dépendant.

- du 11.5.71 au 3.6.71

José est de nouveau hospitalisé aux Enfants Malades, pour un amaigrissement important (diabète mal équilibré).

Il a encore quelques douleurs articulaires minimes et sans traitement anti-inflammatoire depuis septembre 1970.

La vitesse de sédimentation est à 87 à la 1ère heure, et on donne alors de l'acide niflumique associé à une kinésithérapie.

- Le 10.1.72

José est traité par 0,03 g./Kg./jour d'acide acétyl salicylique et 15 mg./Kg./jour d'acide Niflumique (Nifluril) (r)

De plus il subit une rééducation pour ses poignets, (surtout à gauche) 2 fois par semaine.

- C O N C L U S I O N -

Il s'agit d'une arthrite rhumatoïde diagnostiquée au bout de 10 semaines dont les douleurs articulaires ont bien rétrocédées sous 15 mg./Kg./jour d'hydroxychloroquine, mais le traitement n'a là aucune action sur la vitesse de sédimantation, ni sur la polynucléose neutrophile avec importante hyperleucocytose.

L'hydroxychloroquine a été arrêtée au bout de 10 mois, car à 15 mg./Kg./jour l'électrorétinogramme a été perturbé.

L'évolution depuis 3 ans à cette arthrite rhumatoïde a été émaillée d'un diabète sucré (coïncidence probable).

Il faut signaler l'intérêt qu'il y aurait eu à faire un électrorétinogramme avant le début du traitement par les antimalariques de synthèse.

3ème Observation :

La petite S... Nelly, née le 11.9.1956 est adressée à la consultation de Bretonneau le 13.3.1971 pour : des douleurs articulaires au niveau des chevilles, genoux, et poignets depuis environ le 4 mars, sans fièvre, ni gonflement. La gorge est propre, les dents en bon état. Le médecin traitant fait un bilan biologique rhumatismal négatif (vitesse de sédimentation normale, antistreptolysines normales) et institue un traitement d'abord par du salicylate de soude puis de la prednisone à la dose de 30 mg et de la pénicilline V per os. Il y a peu d'amélioration.

- Le 13 mars 1971 : 41 kg 200

On trouve une augmentation de la chaleur locale au niveau des poignets, ainsi que des traces d'albumine dans les urines. On continue le précédent traitement, plus de l'acide acétylsalicylique à la dose de 0,04 g/Kg/jour.

- Le 15 mars 1971

Nelly n'a pas de fièvre, mais se plaint de douleurs des genoux, poignets et orteils. On arrête alors la prednisone et la pénicilline V per os et on augmente à 0,06 g/Kg/jour la posologie de l'acide acétylsalicylique.

- Le 20 mars 1971

La vitesse de sédimentation est à 5 à la 1ère heure, et à 16 à la 2ème heure. Les antistreptolysines à 150 unités; l'uricémie à 48 mg/l. L'état articulaire est inchangé et Nelly se plaint toujours. La recherche des cellules LE et les tests au Latex et de Waaler Rose sont

Les radiographies sont normales. Devant la suspicion d'arthrite rhumatoïde, l'enfant est mise à l'hydroxychloroquine à la dose de 15 mg/kg/jour et à l'acide acétylsalicylique à la dose de 0,06 g/Kg/24 H. Les examens ophtalmologiques sont normaux (fond d'oeil et acuité visuelle ...).

- Le 26 mars 1971

Devant la non amélioration des douleurs, on hospitalise l'enfant, du 26 mars au 16 avril 1971 et les examens pratiqués de la série rhumatismale sont tous normaux. Elle sort avec un traitement de Glafénine (commercialisée sous le nom de Glifanan) (r).

- Le 26 avril 1971

Certaines articulations sont encore gonflées (en particulier aux doigts) et l'état général est médiocre; Nelly est maigre et fatiguée; elle est remise à l'hydroxychloroquine à la dose de 15 mg/Kg/24 heures.

- Le 27 mai 1971

Nelly va très bien, ne se plaint plus de douleurs, et continue à prendre l'hydroxychloroquine mais à la dose de 10 mg/Kg/jour.

- Le 24 Juin 1971

L'état général est très bon, Nelly a grossi, les articulations sont redevenues pratiquement normales.

En février, Nelly avait présenté une éruption de type "rubéole", on lui demande un sérodiagnostic de la rubéole qui revient négatif.

Nelly est revue tous les mois, et l'état articulaire est entièrement satisfaisant. Un nouvel examen ophtalmologique a été fait en octobre 1971 et est rigoureusement normal.

- Le 4 novembre 1971

Elle va très bien et continue à prendre l'hydroxychloroquine à la dose de 3 mg/Kg/jour, ainsi que l'acide acétylsalicylique à la dose de 0,03 g/Kg/jour.

- C O N C L U S I O N -

- Le diagnostic d'arthrite rhumatoïde a été posé rapidement ainsi que le traitement par l'hydroxychloroquine et l'acide acétylsalicylique.

- L'Hydroxychloroquine chez cette enfant de 14 ans ½ a été donné à la dose de 15 mg/Kg/jour et ce durant 2 mois, ensuite à la dose de 10 mg/Kg/jour et ce durant 6 mois.

- Les examens ophtalmologiques ont été pratiqués au début du traitement et 6 mois plus tard, mais seulement l'examen de la cornée, du fond d'oeil et de l'acuité visuelle; pas d'électrorétinographie.

4ème Observation

Le petit C... Patrice, né le 28.1.1965 entre en chirurgie le 17 octobre 1968, pour une monoarthrite du genou droit.

L'examen clinique montrait :

- un genou droit très douloureux, oedématié, chaud, sans hydarthrose,
- une extension limitée à 25 degrés - une flextion à 90 degrés,
- on ne retrouve pas d'adénopathies, pas de fièvre,
- la radiographie montrera une image d'empatement du genou, avec une petite géode du condyle fémoral interne du genou droit,
- la vitesse de sédimentation globulaire est à 15 à la 1ère heure, 40 à la 2ème heure,
- la radiographie pulmonaire est normale et les tests tuberculiniques sont négatifs.

Devant la non-amélioration des signes locaux, une biopsie de synoviale est demandée. Celle-ci est épaissie est le siège d'une vaso-dilatation, le liquide est stérile. L'anatomo-pathologiste répond " synovite chronique spécifique ".

- Le 15 novembre 1968

Une corticothérapie est instituée. On note une éruption fugace sur la main droite.

On immobilise le membre atteint par un plâtre et 1 mois plus tard, l'extension est complète, la flexion est limitée à 140 degrés.

- Le 16 décembre 1968

Entre le 15 novembre et le 16 décembre 1968, Patrice a été hospitalisé aux Enfants Malades pour une varicelle, étant sous un traitement corticothérapique depuis peu.

Jusqu'en janvier 1971, l'enfant va très bien. Entre-temps, se posera le problème radiologique du condyle interne du genou droit, criblé de géodes et présentant une perte de substance à son pôle supéro-interne au contact du cartilage jugal. La vitesse de sédimentation globulaire est à 6 à la 1ère heure et 20 à la 2ème heure (le 12 janvier 1971).

- Le 19 janvier 1971

- Les réactions de Waaler Rose et du Latex seront négatives.
- La numération formule sanguine et la vitesse de sédimentation globulaire sont normales.
- Mais Patrice se plaint deux fois du genou gauche, sans modification clinique de l'état local.
- Il consulte à Bretonneau, le 12 février 1971 (20 kg) où l'on pose le diagnostic d'arthrite rhumatoïde de l'enfant, et ou l'on prescrit 2 grammes par jour d'acide acétyl-salicylique (sous forme de Rhonal R), soit 0,10 g/Kg/jour.

- Le 12 mars 1971

soit un mois plus tard, Patrice ne souffre plus. Il a toujours 2 grammes d'acide acétyl-salicylique par jour, et ses genoux droit et gauche sont normaux.

- Le 24 juin 1971

Patrice est revu à nouveau; l'état clinique est identique à celui du 12 mars 1971. Il est toujours sous traitement par l'acide acétyl-salicylique.

- C O N C L U S I O N -

- On notera que Patrice a été sous corticothérapie et que cela a entrainé une diminution des symptômes mais, qu'à l'arrêt de celle-ci, les manifestations cliniques ont réapparu.

- Le simple traitement par l'acide acétyl-salicylique a suffi à faire rétrocéder complètement les manifestations cliniques.

- Il est toujours préférable de commencer par l'acide acétyl-salicylique quitte à associer l'hydroxychloroquine secondairement si nécessaire.

5ème Observation

La petite D... Brigitte, née le 19 décembre 60, a présenté un gonflement de la cheville droite en juillet 1969 à la suite "d'efforts en bicyclette". Elle consulte, mais les douleurs apparaissant le soir seulement, laisseront douter de l'authenticité de celles-ci.

- Le 4 mars 1969

Elle aurait eu un accident de la voie publique avec un traumatisme de la cheville gauche. Des radiographies auraient été normales.

- Le 20 août 1969

Brigitte consulte de nouveau car malgré l'acide acétyl-salicylique, il n'y a pas d'amélioration, et de nouvelles douleurs apparaissent au niveau des poignets gauche et droit et des interphalangiennes P1 et P2 du 4edoigt gauche. On ne constate pas d'augmentation de volume de ces articulations, mais une vitesse de sédimentation globulaire à 62 à la 1ère heure et 92 à la 2ème heure avec 9800 globules blancs dont 63 % de polynucléaires neutrophiles.

- Le 22 août 1969

Brigitte est hospitalisée à Bretonneau pour un bilan de rhumatisme inflammatoire. Elle ressortira le 12 septembre 1969 avec un bilan biologique rhumatismal tout-à-fait normal sauf pour les antistreptolysines à 200 unités (résultat à la limite supérieure de la normale) et un traitement comprenant de la prednisone, de la pénicilline V (sous forme d'Oracilline), et du potassium et calcium.

La vitesse de sédimentation globulaire est à 22 à la 1ère heure, et 47 à la 2ème heure.

- Le 1er octobre 1969

La prednisone est arrêtée, et remplacée par l'indométacine (Indocid).

- Le 31 octobre 1969

Brigitte va très bien, elle n'a plus de douleurs articulaires et sa vitesse de sédimentation globulaire est à 11 à la 1ère heure et à 31 à la 2ème heure.

- Le 22 avril 1971

On note la réapparition des douleurs aux poignets et à la plante des pieds. La vitesse de sédimentation globulaire est à 132 à la 1ère heure et 145 à la 2ème heure.

L'indométacine (Indocid) a été arrêté un an auparavant, car mal supportée.

- Le 12 mai 1971 : (40 kg)

Brigitte est mise à 3 grammes d'acide acétyl-salicylique par jour (sous forme de Rhônal), soit 8 cg/Kg/jour, avec 400 mg d'hydroxychloroquine par jour (sous forme de Plaquenil) soit 10 mg/Kg/jour.

- Le 12 août 1971

L'acide acétyl-salicylique et l'hydroxychloroquine par l'acide niflumique (Nifluril) à la dose de 2 gélules par jour, soit 12 mg/Kg/jour.

- Le 28 septembre 1971

L'enfant a moins mal à la plante des pieds le soir, et pas du tout les jours de repos? Elle continue le même traitement avec en plus une mobilisation des articulations dans un bain chaud.

- C O N C L U S I O N -

- C'est une observation qui montre bien que l'hydroxychloroquine a parfois des échecs, même associée à l'acide acétyl-salicylique.

- Brigitte a pris pendant trois mois de l'hydroxychloroquine à la dose de 10 mg/Kg/jour, et de l'acide acétyl-salicylique à la dose de 8 cg/Kg/jour.

- L'acide niflumique par contre a donné des résultats appréciables, mais le recul de l'évolution sous ce traitement n'est pas assez long pour conclure.

6ème Observation

Le petit G... Bruno, né le 6 mai 1961 (29kg600- 1 m 33 ½ - le 12 octobre 1971) consulte ce même jour à Bretonneau, car il présente depuis environ un mois des douleurs localisées d'abord à la plante des pieds, puis à la jambe, et la cuisse et ensuite à la région dorsolombaire, enfin aux mains.

- Les examens pratiqués montrent : une vitesse de sédimentation globulaire à 34 à la première heure, et 65 à la 2ème heure, une fibrine à 2,40g /litre, des antistreptolysines à 200 U (limite supérieure de la normale), une numération formule sanguine, et des radiographies normales.

- L'examen clinique montre un gonflement des interphalangiennes des 2e et 3e doigts ainsi qu'à la cheville gauche. L'enfant boîte. Le reste de l'examen est négatif.

L'électrocardiogramme est normal ainsi que les tests tuberculiniques, et que le fond d'oeil. L'électrophorèse des protides est normale, l'uricémie à 15 mg/litre. La recherche des cellules LE et des anticorps antinucléaires est négative.

- Le 23 octobre 1971

- L'enfant est revu, il présente une arthrite des deux tibio-tarsiennes, et les doigts ont augmenté de volume.
- Le diagnostic est posé "arthrite rhumatoïde".
- On palpe sous le rebord costal gauche le bord inférieur de la rate, et quelques adénopathies dans les creux axillaires.
- Le traitement institué comprendra : 2,50 g d'acide acétyl-salicylique (sous forme de Rhônal), soit 0,08 g/Kg/

jour d'aspirine, et 400 g d'hydroxychloroquine (sous forme de Plaquenil) soit 13 mg/Kg/jour.

- Le 13 novembre 1971

Des douleurs persistent encore au niveau des mains, avec un gonflement modéré; la température est à 37°6. La démarche de Bruno est plus facile.

A noter une nodosité sur la malléole externe droite, un peu chaude et gonflée.
Les genoux sont un peu chauds et gonflés, et les poignets atteints, plus à droite qu'à gauche.
L'hydroxychloroquine sera continuée à 400 mg par jour, soit 13 mg/Kg/jour.

- Le 4 décembre 1971

- L'enfant souffre beaucoup moins, son genou droit est tiède, non gonflé.
- la malléole externe est tiède à droite.
- la nodosité signalée auparavant n'est pas retrouvée.
- On continue l'hydroxychloroquine à la dose de 10 mg/Kg/jour, et l'acide acétyl-salicylique à la dose de 0,08 g/Kg/jour.
- on reverra l'enfant tous les deux mois.

- Le 19 février 1972

- Bruno ne souffre plus du tout.
- On ne retrouve plus de limitation de mouvements.
- La cheville gauche est encore légèrement chaude.
- La posologie de l'hydroxychloroquine sera diminuée à 7 mg/Kg/jour à partir du mois de mars.

- C O N C L U S I O N -

Le traitement par l'Hydroxychloroquine à la dose de 10 mg/Kg/jour sur une durée de deux mois pour l'instant, a grandement amélioré Bruno, mais le recul nécessaire à l'évolution sous ce traitement est trop bref encore, pour en tirer une conclusion définitive.

Il faut d'ailleurs noter, que l'hydroxychloroquine a a i en moins d'un mois, à la dose de 13 mg/Kg/j.

7 ème Observation

E... Delphine, née le 6 juillet 1963, présente en juillet 1965, les signes suivants :

- une boîterie à droite, avec un gonflement de la cheville droite.
- Elle n'a pas de fièvre, mais est anorexique et très asthénique.
- Les examens biologiques (numération formule sanguine, et vitesse de sédimentation globulaire) sont normaux. Les antistreptolysines sanguines sont normales.
Les tests de Waaler Rose et du Latex sont négatifs.
Enfin, les radiographies de la cheville droite sont strictement normales.

- En mai 1966

après avoir consulté dans de nombreux hôpitaux, Delphine est examinée à Bretonneau.

On retrouve une cheville droite rouge, chaude enflée, avec une amyotrophie légère du mollet, une cheville gauche laissant percevoir des craquements à la mobilisation. L'état général est médiocre, l'enfant est maigre. De plus la rate est palpable.

- Les examens biologiques à nouveau pratiqués sont toujours normaux, ainsi que les nouvelles radiographies de la cheville droite.

- Le traitement institué comprendra l'hydroxychloroquine à la dose de 50 mg par jour pour un poids de 10 kg, ce qui fait 5 mg/Kg/jour.

L'examen ophtalmologique a été fait avant le traitement, sans électrorétinogramme. Il n'y avait aucune

anomalie au fond d'oeil, ni au champ visuel, ni à l'acuité.

- En octobre 1966

Delphine a pris 2 kg, les douleurs ont diminué en 6 semaines et disparu en 3 mois.

La cheville droite est objectivement inchangée, chaude et gonflée. On ne retrouve pas de rate, mais seulement quelques adénopathies inguinales.

On lui donne 150 mg/jour d'Hydroxychloroquine soit environ 15 mg/Kg/jour.

- Jusqu'en septembre 1967, le traitement est suivi sans interruption.
- Mais la famille en octobre, novembre et décembre 1967, arrêtera le traitement, puis le reprendra ...

- En Juillet 1968

Delphine boite à nouveau à droite. La cheville est à nouveau augmentée de volume. Le traitement est repris par l'hydroxychloroquine.

- En octobre 1968

L'hydroxychloroquine étant mal donnée, on la remplacera par l'acide acétyl-salicylique (Rhônal) et la guérison clinique semble se poursuivre.

Actuellement Delphine va très bien.

- C O N C L U S I O N -

- Cette enfant a reçu de l'Hydroxychloroquine à la dose de 5 mg/kg/jour durant 6 mois, puis à la dose de 15 mg/Kg/jour durant 12 mois.
  Ce traitement a grandement amélioré Delphine.
- Mais l'association avec l'acide acétyl-salicylique et son emploi seul par la suite l'a apparemment guérie.
- A noter que toute la biologie a toujours été négative dans cette arthrite rhumatoïde de l'enfant.

Les malades cités dans les observations qui ont tiré un certain bénéfice du traitement par l'Hydroxychloroquine, ont couru certains dangers que nous allons maintenant apprécier.

C H A P I T R E III

- C'est en 1946, à propos des intoxications par les antimalariques de synthèse, que Chamberlain et Boles (6) d'une part, Reese d'autre part, dévrivent les sensations de hales colorés en cas d'oedème cornéen.
  L'année suivante, Idamann objective les dépôts punctiformes sur la cornée.

- Les troubles de l'accomodation sont rapportés un peu plus tard par Conan d'une part et Shookoff d'autre part.

- Mais il faut attendre la diffusion des antimalariques sur une plus large échelle, pour que les différentes actions se recoupent et que les complications oculaires propres aux antimalariques de synthèse soient vraiment systématisées.

- Hobbs (1955) (19) Calnan (1958) décrivent des kératopathies. Enfin de nombreux auteurs étudient cette question, actuellement bien connue.

- En France, nous citerons les travaux de Dorlencourt (9) (1964). En Belgique, ceux de François et de Debecker (1965).

- La première rétinopathie à la chloroquine fut rapportée par Cambiaggi en 1957 (7).

- Les premiers auteurs français en rapportant plusieurs cas la même année, sont Grupper (1957) (17) et Joulia et Bessière (23).

- L'Hydroxychloroquine (Plaquenil) est un anti-inflammatoire d'action lente; au niveau de la synoviale, sa fixation est considérable (20).
- On la retrouve dans le cytoplasme des leucocytes où ses actions sont diverses, stabilisation de la membrane lysosomiale et inhibition de la mobilité et de la phagocytose leucocytaire.
- Ses résultats sont assez longs à se faire sentir (6 semaines à 2 mois environ), mais parfois il faudra savoir attendre jusqu'à 6 mois pour arrêter le traitement devant des résultats négatifs.
- Son mode d'action, semble être une activité anti-dénaturante sur les protéïnes tissulaires (MIZUSHIMA et Coll.) (26).

Ses complications sont multiples, mais surtout OCULAIRES.

- Les troubles digestifs sont bénins en général, à type de nausées, gastralgies, anorexie et douleurs abdominales.
- Les troubles nerveux sont à noter, céphalées, vertiges et tremblements.
- Les troubles cutanés sont à type d'éruptions maculaires, mais exigent l'arrêt total et immédiat du traitement par l'Hydroxychloroquine car il y a un risque non négligeable d'érythrodermie.

Les troubles oculaires sont au nombre de cinq :

- Les troubles de l'accomodation, bénins et passagers, se voient rapidement après l'administration du produit. Ils consistent en une gêne de la vision de près et seraient

dus à une inhibition transitoire des procès cilaires, consécutive à des doses trop élevées.

- Les parésies oculo-motrices (diplopie) sont rares et disparaissent à l'arrêt du traitement.
- Les manifestations cornéennes (décrites dans la surveillance oculaire) siègent au niveau de l'épithélium et de la membrane de Bowmann dans la région paracentrale de la cornée.
  Elles seraient dues à un produit de dégradation de l'hydroxychloroquine.
- L'oedème papillaire est tout-à-fait exceptionnel.
- La rétinopathie sera décrite plus loin. Les lésions rétiniennes (en général) ne se voient qu'au cours de traitements antimalariques prolongés et à fortes doses 400 à 600 mg/jour.

L'étiologie est contreversée; pour certains, il s'agirait de spasmes vasculaires; pour d'autres, d'un mécanisme enzymatique perturbant la synthèse d'acides aminés nécessaire dans la mélanogénèse. Des études anatomopathologiques ont montré la présence de dépôts métaboliques de l'hydroxychloroquine dans l'épithélium pigmentaire de la rétine. Le toxique gagnant ensuite les cellules visuelles (Pédriel) l'irritation cellulaire se traduit à l'électrorétinographie. Mais revenons aux dépôts cornéens et à la rétinopathie.

LES DEPOTS CORNEENS échappent à l'examen à l'oeil nu. On les recherche avec la lampe à fente, et on les retrouve dans 20 % des cas (3) chez l'adulte et 3 % des cas chez l'enfant (4).

La fréquence de ces dépôts augmente à partir de la 2ème année de traitement par l'Hydroxychloroquine.

Ils se groupent en fines stries situées sous le centre de la cornée. Leur évolution est régressive spontanément avec l'arrêt du traitement, et même avec la diminution de celui-ci.

LA RETINOPATHIE chloroquine, est une redoutable complication, car même après l'arrêt du traitement, celle ci peut continuer à évoluer.

- Au fond d'oeil, l'aspect granité de la région fovéolaire est parfois précédé d'un reflet maculaire "bave d'escargot" témoin d'un oedème local.

- Plus tard, l'aspect devient plus typique en "oeil de taureau", c'est à dire une pigmentation fovéolaire centrale entourée d'une zone plus claire puis d'une couronne de pigments. Des auteurs ont noté "parfois" des rétrécissements du calibre des artères. Cette rétinopathie est retrouvée dans 3,8 % des cas (3) sur un travail étudiant 270 malades traités par les antimalariques de synthèse.

L'évolution ne semble se faire vers l'amélioration de celle-ci que chez les patients où la maculopathie a été découverte à son stade de début. La rétinopathie est une complication tardive du traitement par les antimalariques.

- 5,9 % sur 6 ans de traitement,
- 3,2 % sur ceux ayant eu une durée inférieure à 6 ans (3).

Donc, la majorité des malades échappe totalement à cette complication, c'est dire l'importance des susceptibilités individuelles.

Il faut donc suivre fréquemment les malades traités par l'Hydroxychloroquine afin de dépister une intoxication chloroquinique à son tout début, avant l'apparition de la rétinopathie.

L'examen oculaire des enfants traités par l'Hydroxychloroquine doit comprendre les examens suivants:

1) une mesure de l'acuité visuelle;
2) un examen biomicroscopique à la lampe à fente du segment antérieur de l'oeil;
3) un examen ophtalmologique du fond d'oeil;
4) un examen d'enregistrement électrorétinographique;
5) un examen de la vision des couleurs.

1 - L'acuité visuelle :

Sa diminution en cours de traitement est inquiétante; mais le plus souvent elle reste normale ou même peu diminuée en début d'une rétinopathie certaine.

2 - L'examen à la lampe à fente : (biomicroscopie du segment antérieur) :

permet de déceler des dépôts cornéens dans la région paracentrale de la cornée. Il n'y a aucun rapport entre la survenue de ces dépôts cornéens et la survenue de la rétinopathie (3).

3 - L'examen ophtalmologique du fond d'oeil :

étudie principalement la région maculaire ainsi que les vaisseaux et sa périphérie.

- Le signe "pathognomonique" de la rétinopathie chloroquinique est "l'oeil de Taureau" (décrit précédemment).

- Pendant un certain temps, les altérations maculaires toxiques sont minimes et peuvent être confondues avec des aspects physiologiques, d'où l'intérêt d'un examen antérieur au traitement par ces médicaments.
- Si celui-ci n'a pu être fait, le diagnostic de rétinopathie chloroquinique ne pourra être porté que sur l'association d'un scotome péri-central associé avec au moins un des arguments suivants :

    - pas d'autre cause apparente;
    - diminution de l'acuité visuelle ou baisse à la vision des couleurs;
    - aggravation d'une lésion électrorétinographique mineure.

Il faut noter que les lésions oculaires propres à l'arthrite rhumatoïde (précédemment décrites) ne donnent que des iridocytes, kératites, cataractes, mais pas de dépôts cornéens, ni d'altérations rétiniennes.

4 - L'étude du champ visuel :

n'apporte aucun élément pour dépister la rétinopathie, mais a une très grande valeur pour montrer l'origine toxique de la rétinopathie lors de la découverte d'un scotome central.

5 - L'électrorétinographie :

c'est-à-dire l'enregistrement des réponses électriques de la rétine vis-à-vis d'un stimulus lumineux permet le diagnostic précocé d'une rétinopathie antimalarique (5) sous formes d'atteintes électriques isolées. La rétine se comporte comme une membrane nerveuse, chargée électriquement, de sorte que sous l'influence de la lumière apparaît une différence de potentiel entre les

pôles antérieur et postérieur des globes oculaires.

L'enregistrement de ce potentiel électrique est permis par la pose de deux électrodes; l'une péri-orbiculaire (région orbitaire externe) qui recueille l'électro-négativité des couches externes, l'autre cornéenne (verre de contact posé après anesthésie locale par un collyre) qui enregistre l'électroposivité des couches internes.

Entre les électrodes existe un potentiel rétinien de quelques microvolts.

L'électrorétinogramme statique (Standard) est obtenu par une stimulation brève et isolée. Il montrera 3 ondes, a, b et c; a est l'onde électronégative, b l'onde électropositive et c l'onde traduisant le réflexe photo-moteur (Fig. 1).

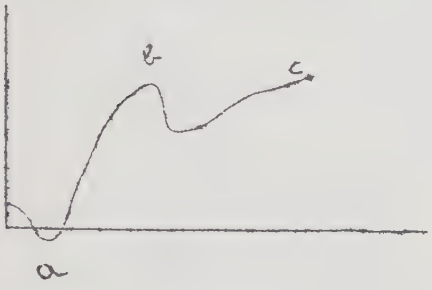


Fig. 1. (ERG standard)

Mais à l'obscurité, après une adaptation de 10 minutes environ, apparaitront deux nouvelles composantes : a_2, b_2, et a_1, b_1.

En effet a et b sont des composantes non homogènes.

A l'obscurité, l'activité des <u>batonnets</u> va se manifester (a_2, b_2) et l'on obtiendra l'électrorétinogramme scotopique. Celle des <u>cônes</u> (a_1, b_1) traduira <u>l'électrorétinogramme photopique</u> obtenu seul sans adapta-

tion à l'obscurité. (Fig. 2)

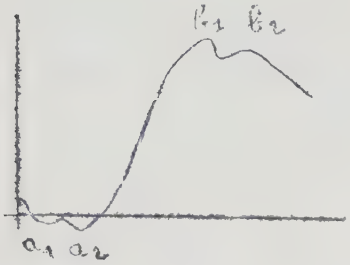


Fig. 2 (ERG à l'obscurité
vision photopique a_1, b_1
vision scotopique a_2, b_2

L'électrorétinogramme permet donc d'explorer la dualité rétinienne.

Sur le plan pratique :

- Les premières atteintes électriques isolées sont généralement observées après seulement un an de cure; mais on les a parfois décelées après un mois de traitement.
- L'électrorétinogramme scotopique est le plus affecté (amplitude diminuée pour a_2 et b_2.
- L'arrêt du traitement antimalarique, entraîne habituellement la régression rapide de ces modifications de l'excitation locale attribuée par Schmidt et Müller Limroth à l'inhibition par la chloroquine de l'adénose triphosphate qui cesse de jouer son rôle de pompe à sodium. (L'adjonction de pyridoxine B 6 au traitement par l'Hydroxychloroquine, améliorerait l'électrorétinogramme).

6 - L'étude de la vision des couleurs :

(D'après le Dr. Saraux) est primordiale mais ne peut se faire évidemment que chez le grand enfant.

- On fait remettre en place dans les 4 couleurs principales du spectre, un nombre important de petits cylindres

en bois dont la face supérieure est teintée différemment selon le cylindre. L'enfant doit faire correspondre le dégradé (par exemple du lilas au mauve). Les résultats sont chiffrés sur un graphique (la face postérieure des cylindres étant numérotée).

- La vision des couleurs (test de Farnsworth ou descent hue (1) est très significative, presqu'autant que l'électrorétinigramme chez le grand enfant par l'Hydroxychloroquine.

- Dans l'atteinte chloroquinique, on trouve une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune.

AU TOTAL :

La rétinopathie hydroxychloroquinique est apparemment le seul inconvénient grave des traitements prolongés par ce médicament, mais il faut rappeler que sa fréquence reste faible.

- D'après Bussière (4), sur une étude de 60 dossiers d'arthrite rhumatoïde de l'enfant, sur une durée de 3 ans de traitement ininterrompu, il n'y a eu que deux cas de dépôts cornéens et pas de rétinopathie. Cependant, il conseille de pratiquer tous les ans un électrorétinogramme.

- D'après Magendie (25), sur 2339 malades étudiés (adultes et enfants), il y a eu 3,93 % de rétinopathies. La race blanche serait la plus atteinte et le sexe féminin le plus touché.

(1) Test de Farnsworth (vision des couleurs)
Luneau et Coffignon - 3, rue D'Edimbourg - PARIS 8°-75
1156,30 F le plus complet et 376,38 F le petit modèle.

- Pour ARON, les lésions vasculaires préexistantes favoriseraient grandement l'installation de la rétinopathie chloroquinique.

- Toujours d'après Magendie, l'Hydroxychloroquine serait moins toxique que la Chloroquine, médicament pour lequel il n'a pas retrouvé de rétinopathie lors de traitements inférieurs à 100 mg/jour.

- D'après Bertrand (3), les lésions de la rétine ne se voient qu'au cours des traitements antimalariques prolongés, à forte dose de l'ordre de 200 à 300 mg par jour pour les sels de Chloroquine, et de 400 à 600 mg par jour pour le Sulfate d'Hydroxychloroquine chez l'adulte et de 10 à 20 mg/kg/jour chez l'enfant et sont exceptionnellement rencontrées avant la 2ème année de traitement.

- Pour ARON, sur 21 cas, d'arthrites rhumatoïdes de l'enfant, traités par l'Hydroxychloroquinine, il y a eu 2 altérations de l'électrorétinogramme, une au bout de 9 mois de traitement, l'autre au bout de 1 an $\frac{1}{2}$. Le contrôle électrorétinographique pratiqué en cours de traitement avait montré des altérations, celles-ci ayant disparu à un électrorétinogramme pratiqué quelques temps après l'arrêt du traitement.

- L'électrorétinogramme pour le Dr. ARON devrait être répété tous les 6 mois sous anesthésie générale, chez tous les malades recevant au long cours de l'Hydroxychloroquinine.

- Pour le Pr. SARAUX, l'électrorétinographie est faite <u>sans</u> anesthésie générale, en expliquant à l'enfant (persuasion) et parfois en s'aidant de petits sédatifs.

L'électrorétinogramme est variable suivant les susceptibilités individuelles.

- J.J. BERTRAND comme le Pr. SARAUX ne concluent pas sur une altération isolée minime de l'électrorétinogramme; mais sur une aggravation des anomalies par rapport à un électrorétinogramme de base pratiqué avant le début du traitement.

En effet, l'intérêt est très grand d'avoir un électrorétinogramme de base avant tout traitement, ainsi l'on pourra avoir 2 cas :

1) L'électrorétinogramme après traitement ne se modifie pas par rapport au précédent : le traitement peut être continué.

2) Le tracé montre une diminution d'amplitude de l'onde b ; il faudra surveiller très étroitement l'enfant et refaire l'examen trois mois plus tard. Si l'onde b est toujours diminuée, l'on stoppera définitivement le traitement.

L'évolution montrera souvent une amélioration électrique (après arrêt du traitement) mais jamais au niveau de la rétine à l'examen du fond d'oeil. Les lésions ORGANIQUES ayant perturbées la réponse électrique sont IMMUABLES.

La cécité n'a jamais été vue chez l'enfant après un traitement par les antimalariques de synthèse, mais des baisses importantes de l'acuité visuelle jusqu'à ne trouver que 1/10e à chaque oeil, sont connues.

Mais si l'électrorétinogramme est le seul test objectif chez le petit enfant (avant 4 ans), chez l'enfant plus âgé, le test de Farnsworth (vision des couleurs) est très significatif. Son altération dans le bleu jaune devra faire arrêter le traitement.

Un nouvel examen dont la signification est très contestée (Congrès d'ophtalmologie de Bruxelles, 1972) est l'Angiofluorographie. On injecte par voie veineuse de la fluoresceïne et l'on examine le fond d'oeil en lumière bleue. S'il y a une lésion en formation dans la zone maculaire, cette lésion prend la fluorescence alors qu'elle ne la prendrait pas normalement.

- Le Pr. SARAUX ne pratique donc pas l'anesthésie générale chez ces patients. Le seul inconvénient est que la ligne isoélectrique du tracé se déplace avec le mouvement des globes oculaires, mais les complexes électrorétinographiques aux éclairs se détachent assez nettement pour une interprétation valable, par un ophtalmologiste entraîné à cette lecture.

C O N C L U S I O N

A propos de 7 observations d'arthrite rhumatoïde chez l'enfant, nous avons étudié et discuté les traitements médicamenteux ainsi que leurs propres risques.

Nous nous apercevons que l'Hydroxychloroquine dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde de l'enfant donne des résultats inconstants.

- Dans 4 observations, les résultats furent remarquables avec normalisation de la clinique et de la biologie transformant même un enfant grabataire, qui a pu se réinsérer dans le milieu scolaire et familial. Les doses employées pour l'une des observations (n° 7) furent même inférieures à la dose reconnue comme efficace.
- Pour 2 autres observations, les résultats furent nuls.
- Pour 1 observation, on a employé l'acide acétylsalicylique seul, avec de très bons résultats.

Par conséquent ce médicament un peu négligé par les pédiatres, donne tout de même certains résultats remarquables. Toutefois, en raison de publications concernant sa toxicité oculaire, la surveillance ophtalmologique est primordiale en cas de traitement prolongé.

L'examen ophtalmologique pratiqué régulièrement tous les 6 mois n'a pas relevé d'anomalie de l'acuité visuelle, du fond d'oeil, ni de l'examen de la chambre antérieure à la lampe à fente. Il n'a pas été possible de

faire d'électrorétinogramme pour la surveillance de ces enfants.

Certes, les doses d'Hydroxychloroquine n'ont jamais dépassé 20 mg/kg/jour (sauf pour 1 observation où l'on a donné 25 mg/kg/jour) mais seulement pendant 2 mois). De plus les enfants n'ont jamais été traités plus de 2 ans.

Nous pensons qu'avec des doses d'hydroxychloroquine comprises entre 10 mg/kg/jour, pendant une durée inférieure à 2 ans, il y a peu, sinon pas de risque de voir se développer une rétinopathie.

Bien sûr, lorsqu'on pourra le faire, l'électrorétinogramme sera pratiqué (soit sous anesthésie générale pour certains, soit sans celle-ci pour d'autres) tous les 6 mois, avec un électrorétinogramme de base fait avant le traitement.

Mais à partir de 4 ans, lorsque l'enfant est en âge de classer les couleurs en suivant un dégradé, on pourra pratiquer un test de "Farnsworth" très significatif d'intoxication par l'Hydroxychloroquine lorsque l'on a une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune.

Les rétinopathies étant l'exception chez l'enfant, on peut avant l'âge de 4 ans, si la pratique de l'électrorétinogramme pose des difficultés (éloignement d'un centre spécialisé, anesthésie générale) se se dispenser de le faire, si l'on respecte les doses et la durée limite du traitement. Mais après l'âge de 4 ans, la simplicité du test de la vision des couleurs, doit le faire préférer à l'électrorétinographie.

B I B L I O G R A P H I E

(1) Arthur L. SCHERBEL M.D., John WHARRISON and Martin ATDJIAN -
Department of Rheumatic Disease
"Cleveland clinic anaterly"
"Further observations on the use of 4 aminoquinoline compounds in patients with rheumatoïd arthritis of related diseases".
Volume n° 25, page 95 à 111, April 1958

(2) B. BRIFFAUD
"Polyarthrite rhumatoïde".
La Provence Médicale - Janvier 1970, n° 1, 38e année, page 9 à 25.

(3) J.J. BERTRAND, Nina DEBEYRE, M.F. KAHN et A. RYCKE-VAERT -Paris-
"La surveillance oculaire des traitements prolongés par les antimalariques de synthèse.Résultats chez 237 malades suivis en moyenne pendant 4 ans".
La Presse Médicale, 25 nov. 1968, n° 45, p. 2139à 2142.

(4) J.L. BUSSIERE
"Les polyarthrites chroniques évolutives infantiles".
Thèse, Paris 1967.

(5) CAYLA M.J.
"L'oeil antimalarique"
Rhumatologie.Oct. 1965, p. 303 à 321.

(6) CHAMBERLAIN W.P. - BOLES D.J.
"Edema of cornea precipitated by quinacrine (atebrine)"
Arch. Opht., February 1946, n° 35, p. 120 à 134.

(7) CAMBIAGGI A.
"Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematasus"
A.M.A. Arch. Opht. Mars 1957, n° 57, p. 451.

(8) DELBARRE F., BASSET F.
"La biopsie synoviale du genou".
Rev. Prat. 1966, 16, p. 3193.

(9) DELBARRE F., DELRIEU F. et LEGOA - Paris -
"Le test des rosettes rhumatoïdes dans les rhumatismes infantiles chroniques"
Nouvelle Presse Med., 1971, 0, 34.

(10) DORLENCOURT M.
"Les complications oculaires des antipaludéens de synthèse"
Thèse - Paris, 1964.

(11) FRANCON J.
"Polyarthrite rhumatoïde"
Encyclopédie Médico-chirurgicale - App. Locomoteur, tome 2, 14225 A 10, p. 1 à 16.

(12) J.C. FAVREAU et CARROL A. LAURIN
"La maladie rhumatoïde de l'enfant"
Rev. Internationale de Pédiatrie, n° 4, 1970, p. 5 à 32.

(13) J. GADOT et M. BONNET GAJDOS
"Traitement des polyarthrites rhumatoïdes infantiles"
Vie Médicale, 16 juin 1967, 48, Tome 6, p. 893 à 899.

(14) GAETAN
"Electrorétinographie dynamique en ophtalmologie"
Traité d'Electrorétinographie, 1959, tome VI, p. 163 à 469.

(15) GROSSMAN B.J., OZOAN N.F., ARY S.C.
"Problems in juvenile rheumatoïd arthritis"
Med. Clin. N. Americ. 1965, 49, p. 33.

(16) Melle R. GRUMBACH et M.M. KAPLAN (Paris)
"Traitement au long cours d'une polyarthrite chronique à forme de Maladie de Still"
B et M, Soc, Med. Hôp. Paris, 118, 1967, n° 8, p. 809 à 813.

(17) Ch. GRUPPER
"Un cas de rétinopathie nivaquino-tabagique chez un malade atteint de L.E. subaigu"
Soc. Fr. Derm. et Syphil. 10 mars 1960, 67, 2, p. 234 à 238.

(18) J. FRANCOIS, DEBECKERL
"Manifestations oculaires de l'intoxication chloroquinique"
Ann. Oculistiques, juin 1965, Fas. 6, p. 198 à 203.

(19) HOBBS H.B. et CALMAN C.D.
"Les complications oculaires du traitement par la chloroquine"
Lancet, p. 1207 à 1209, 1958.

(20) HENOCQ A. et C.H. de MENIBUS
"Aspect évolutif de la maladie de Still (Forme de début aigu des rhumatismes chroniques de l'enfant)"
Rev. des C.H.U. p. 55 à 59.

(21) G. CABANEL, X. PHELIP, J. CHOUTEAU et J.M. VERDIER
"L'inflammation secondaire et les anti-inflammatoires en rhumatologie".
Journal des Agrégés - Vol. 3, n° 4, p. 231 à 238
Avril 1970.

(22) JUIF J.G.
"Les polyarthrites chroniques de l'enfant, étude clinique et thérapeutique".
Thèse - Strasbourg 1953.

(23) JOULIA, BESSIERE
"Dégénérescence maculaire bilatérale au cours d'un traitement par la nivaquine pour lupus érythémateux chronique".
Soc. Fr. derm. et Syphil., 67, p. 59 à 71, 1960.

(24) M.M.R. LAPLANE, M. BONNET GAJDOS et J. GADOT - Paris-
"Problèmes posés par les indications et la conduite du traitement au cours des polyarthrites rhumatoïdes de l'enfant".
B et M., Soc. Med. Hôp. Paris, 118, 1967,
n° 8, p. 801-808.

(25) P. MAGENDIE
"A propos des accidents oculaires des antimalariques de synthèse".
Thèse Bordeaux - 1965.

(26) MIZUSHIMAY, KOBAYASHIM
"Interaction of anti inflammatory drugs with serum proteins especially with some Biologically active proteins".
J. Pharmacol., 1968, 20, p. 169-173.

(27) P. POZZICONACCI, A. PLUS, F. HAYEM
"Le traitement des polyarthrites chroniques de l'enfant".
La sem. Des Hôpitaux de Paris
Ann. Pédiatrie, 47e année, n° 6/2, 2.2.72

(28) PERRAUT et LAPLANCHE
"Eléments de thérapeutique"
6e édition, 1969, Flammarion, p. 256-257.

(29) J. VOISIN et J.J. BERTRAND
"Intérêt de l'électrorétinographie dans la surveillance des traitements prolongés par les antipaludéens de synthèse".
La Revue de Médecine, 1967 (juin, juillet, août)
p. 903-910.

(30) JACOBS P.
"Sudden death in arthritis children receiving large dose of indomethacin".
J. Amer. Med. Ass., 1967, 199, 932.

(31) J. ARON, R. DONNEVE
"Les atteintes oculaires au cours de l'arthrite rhumatoïde juvénile".
Revue du Praticien, tome 22, n° 13, du 1er mai 1972, p. 2111 - 2119.

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur THIEFFRY

Vu, le Doyen de la Faculté

XAVIER BICHAT

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET